

学位論文の要約

Effect of adiponectin-encoding gene *ADIPOQ* single nucleotide polymorphisms +45 and +276 on serum lipid levels after antiretroviral therapy in Japanese patients with HIV-1-infection.

(アディポネクチン遺伝子 *ADIPOQ* 単塩基多型が
日本人 HIV-1 感染患者への抗レトロウイルス療法後の脂質に与える影響)

Hideaki KATO

加藤 英明

Department of Internal Medicine and Clinical Immunology
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻病態免疫制御内科学

(Doctoral Supervisor: Hideaki Nakajima, Professor)

(指導教員：中島秀明教授)

学位論文の要約

Effect of adiponectin-encoding gene *ADIPOQ* single nucleotide polymorphisms +45 and +276 on serum lipid levels after antiretroviral therapy in Japanese patients with HIV-1-infection.

(アディポネクチン遺伝子 *ADIPOQ* 単塩基多型が
日本人 HIV-1 感染患者への抗レトロウイルス療法後の脂質に与える影響)

URL <http://imr.sagepub.com/content/early/2016/01/27/0300060515621444.full>

◇◇◇◇◇

1. 序論

HIV-1 感染患者の生命予後は 1990 年代後半に始まった抗レトロウイルス療法 (ART) により著明に改善した。反面, HIV-1 感染患者では心血管障害の発生リスクが高いことが報告されており, 長期的な血清脂質値のコントロールが重要と考えられている。ART の開始は時として血清脂質値に影響を与え, 中性脂肪, コレステロール値を上昇させることが知られており, 患者側の背景として遺伝的背景もあると考えられている (Grinspoon et al., 2008)。アディポネクチン遺伝子 *Adipoq* の単塩基多型 SNP+45, SNP+276 は日本人での血清脂質値への影響が報告されている (Hara et al., 2002)。今回, 我々は 2005 年 5 月から 2011 年 12 月までに当院で新規に ART を開始した HIV-1 陽性日本人患者症例を前向きに収集し, 新規 ART 導入の前後それぞれ 4 ヶ月間の血清脂質値を比較した。

2. 患者と方法

同期間に当院で新規に ART を開始した患者は 97 名であるが, 血清脂質値に影響を与えると考えられる活動性 B 型肝炎の合併, ステロイド治療, 高脂血症治療薬を内服している患者を除外した 78 名を解析した。患者背景として年齢, 性別, body mass index (BMI), AIDS 発症の有無, B 型/C 型肝炎の共感染および SNP+45, SNP+276 の遺伝子型を変数として多変量解析を行い, SNP+45, SNP+276 の遺伝子型が血清脂質値に独立した影響があるか調査を行った。

3. 結果

78 症例のうち男性は 93.6%, 平均年齢は 43.1 歳。BMI は平均 22.3 であった。CD4 陽性リンパ球数は 166.2 / μ L, 41%が AIDS を発症していた。B 型肝炎合併は 30.8%, C 型肝炎

合併は 5.1%であった。選択された ART のレジメンはインテグラーゼ阻害剤(INSTI) 23.0%, プロテアーゼ阻害剤(PI) 46.2%, 非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI) 30.8%であった。Nested PCR 法および直接シーケンスにより同定した SNP の遺伝子型は, SNP+45 が T/T 28.2%, T/G 57.7%, G/G 14.1%, SNP+276 が G/G 55.2%, G/T 39.7%, T/T 5.1%であった。ハプロタイプ解析を行ったところ, SNP+45/SNP+276 の連鎖頻度は T-G 0.333, T-T 0.238, G-G 0.417 と推測され, 2 つの SNP は $D' = 0.886$ と連鎖不均衡は高頻度だが, $r^2 = 0.197$ より相関は低いと考えられた。このため, 今回の解析はハプロタイプではなく, それぞれの遺伝子型を独立因子として解析を行った。ART 開始によって血清中性脂肪は 154.9 mg/dL から 176.2 mg/dL へ, 血清総コレステロール値は 148.9 mg/dL から 191.0 mg/dL へ上昇した。単変量解析では, ART 開始前の血清総コレステロール値は AIDS 発症例 (150.6 vs 未発症例 157.9 mg/dL), CD4 陽性リンパ球数 < 200 / μ L で低値 (151.5 mg/dL vs > 200 / μ L で 161.0 mg/dL) であった。ART 開始前の血清中性脂肪と有意な相関のある背景因子は認められなかった。ART 開始後では, 血清総コレステロール値は AIDS 発症例 (185.0 vs 対照 170.0 mg/dL), HIV-1 ウイルス量 $\geq 10^5$ copy/mL (190.2 vs 166.9 mg/dL), ART 開始前の総コレステロール値 ≥ 160 mg/dL (196.4 vs 165.4 mg/dL) で有意に高値であり, 血清中性脂肪は BMI ≥ 25 (237.4 vs 178.0 mg/dL), プロテアーゼ阻害剤による ART (220.3 vs INSTI 群 151.8 vs NNRTI 群 176.3 mg/dL), ART 開始前の中性脂肪 ≥ 160 mg/dL (209.0 vs 180.9 mg/dL) で有意に高値であった。これらの因子が血清脂質値に影響が大きいと考え, 影響が大きいと思われる順に一つずつ変数を加えて, 中性脂肪, 総コレステロール値を従属変数として SNP の遺伝子型とともに多変量解析を行った。その結果, HIV-1 ウイルス量 $\geq 10^5$ copy/mL (非標準化回帰係数 21.315), ART 導入前の総コレステロール値 ≥ 160 mg/dl (同 37.970), CD4 陽性リンパ球数 < 200 / μ L (同 19.918) が有意に ART 導入後の血清総コレステロール値に影響を与え, 同様にプロテアーゼ阻害剤による ART (同 75.418), BMI ≥ 25 (同 60.026) が有意に ART 導入後の中性脂肪に影響を与える因子であることが判明した。

4. 考察

SNP+45 および SNP+276 の遺伝子型は ART 導入後の血清総コレステロール値および中性脂肪ともに有意な相関は認められなかった。ART では長期副作用として脂肪組織の局在が変異するリポディストロフィーがあり, 海外報告ではリポディストロフィーでは血清アディポネクチン値の低下と血清脂質値の異常がより顕著になるとされている。また SNP と血清脂質値に関する報告は多くが大規模コホートでの研究であり, 長期的かつ症例数を増やした観察が, 遺伝背景と血清脂質異常との関係をより明らかにする可能性がある。

引用文献

Grinspoon SK., Grunfeld, C., Kotler, PD., Currier, JS., Lundgren, JD., Dubé, MP., Lipshultz, SE., Hsue, PE., Squires, K., Schambelan, M., Wilson, PWF., Yarasheski, KE., Hadigan, CM., Stein, JH., and Eckel, RH, (2008). State of the science conference initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS executive summary. *Circulation*, 118, 198–210.

Hara, K., Boutin, P., Mori, Y., Tobe, K., Dina, C., Yasuda, K., Yamauchi, T., Otabe, S., Okada, T., Eto, K., Kadowaki, H., Hagura, R., Akanuma, Y., Yazaki, Y., Nagai, R., Taniyama, M., Matsubara, K., Yoda, M., Nakano, Y., Kimura, S., Tomita, M., Kimura, S., Ito, C., Froguel, P, and Kadowaki, T. (2002), Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 51, 536–540.

表 1. 血清総コレステロール値に対する重回帰分析

		非標準化回帰係数 [95% CI]	<i>P</i>
SNP+45 遺伝子型	T/T	Reference	
	T/G	-4.173 [-19.451, 11.104]	0.588
	G/G	1.169 [-20.369, 22.707]	0.914
SNP+276 遺伝子型	G/G	Reference	
	G/T	5.157 [-8.503, 18.818]	0.454
	T/T	4.465 [-26.151, 35.081]	0.772
HIV-1 ウイルス量	<5 (log10 copies/mL)	Reference	
	≥5 (log10 copies/mL)	21.315 [8.421, 34.210]	0.002 *
ART 開始前の コレステロール値	<160 mg/dL	Reference	
	≥160 mg/dL	37.970 [24.349, 51.591]	<0.001 **
CD4 陽性 リンパ球数	≥200/μL	Reference	
	< 200 /μL	19.918 [6.299, 33.537]	0.005 *

略語：ART, 抗レトロウイルス療法.

表 2. 血清中性脂肪値に対する重回帰分析

		非標準化回帰係数 [95% CI]	<i>P</i>
SNP+45 遺伝子型	T/T	Reference	
	T/G	16.591 [-33.550, 66.731]	0.51
	G/G	25.099 [-43.960, 94.159]	0.47
SNP+276 遺伝子型	G/G	Reference	
	G/T	-1.8140 [-45.252, 41.623]	0.93
	T/T	10.178 [-88.828, 109.184]	0.84
ART の Key drug	INSTI	Reference	
	PI	75.418 [25.568, 125.268]	0.004 *

	NNRTI	28.712 [-25.823, 83.247]	0.30
Body mass index	<25	Reference	0.015 *
	≥25	60.026 [11.930, 108.122]	
ART 開始前の 中性脂肪値	<160 mg/dL	Reference	0.21
	≥160 mg/dL	27.535 [-15.789, 70.859]	

略語：ART, 抗レトロウイルス療法; PI, プロテアーゼ阻害剤; NNRTI, 非核酸系逆転写酵素阻害剤; INSTI, インテグラーゼ阻害剤.

論文目録

I. 主論文

Effect of adiponectin-encoding gene *ADIPOQ* single nucleotide polymorphisms +45 and +276 on serum lipid levels after antiretroviral therapy in Japanese patients with HIV-1-infection.

Hideaki KATO, Aya OHATA, Sei SAMUKAWA, Atsuhisa UEDA, and Yoshiaki ISHIGATSUBO. (2015), *Journal of International Medical Research*, in press.

II. 副論文

Salmonella enterica serovar Ohio septic arthritis and bone abscess in an immunocompetent patient: a case report.

Hideaki KATO, Atsuhisa UEDA, Jun TSUKIJI, Kayoko SANO, Mikiko YAMADA, and Yoshiaki ISHIGATSUBO. (2012), *Journal of Medical Case Reports*, 6, 204., Published July 17, 2012.

doi:10.1186/1752-1947-6-204

III. 参考文献

メトロニダゾール誘発性脳症 2 例の症例報告および国内 32 例の文献的考察

加藤英明, 宗佐博子, 森雅亮, 金子猛. 感染症学雑誌 第 89 巻 第 5 号 559～566 頁 平成 27 年 9 月発行